

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

RENATO VIEIRA GOMES

ANÁLISE COMPARATIVA DA ACUIDADE VISUAL EM PACIENTES COM  
OCLUSÃO DE RAMO DE VEIA CENTRAL DA RETINA ANTES E APÓS  
TRATAMENTO COMBINADO DE BEVACIZUMABE INTRAVÍTREO COM  
FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

NITERÓI – 2012

RENATO VIEIRA GOMES

ANÁLISE COMPARATIVA DA ACUIDADE VISUAL EM PACIENTES COM  
OCLUSÃO DE RAMO DE VEIA CENTRAL DA RETINA ANTES E APÓS  
TRATAMENTO COMBINADO DE BEVACIZUMABE INTRAVÍTREO COM  
FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas da Universidade  
Federal Fluminense como requisito parcial, para  
obtenção de Grau de Mestre.

Área de concentração: Ciências Médicas

ORIENTADOR: PROF. DR. RAUL NUNES  
GALVARRO VIANNA

NITERÓI – 2012

FICHA CATALOGRÁFICA

**G633**      *Gomes, Renato Vieira*

*Análise comparativa da acuidade visual em pacientes com oclusão de ramo de veia central da retina antes e após tratamento combinado de bevacizumabe intravítreo com fotocoagulação a laser / Renato Vieira Gomes. – Niterói : [s.n.], 2012.*

83 f.:il., 30 cm.

*Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal Fluminense, 2012.*

1. Acuidade visual. 2. Oclusão da veia retiniana. 3. Fotocoagulação. 4. Injeção intravítrea. I. Título.

CDD 616.462

RENATO VIEIRA GOMES

ANÁLISE COMPARATIVA DA ACUIDADE VISUAL EM PACIENTES COM OCLUSÃO DE RAMO DE VEIA CENTRAL DA RETINA ANTES E APÓS TRATAMENTO COMBINADO DE BEVACIZUMABE INTRAVÍTREO COM FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial, para obtenção de Grau de Mestre.

Área de concentração: Ciências Médicas

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Marcelo Palis Ventura – Presidente da Banca Examinadora (UFF)

---

Prof. Dr. Maurício Pereira (UFF)

---

Prof. Dr. Laurentino Biccas Neto (SCV)

NITERÓI – 2012

## DEDICATÓRIA

À minha esposa Lorena

Pelo amor, compreensão e apoio durante mais essa aventura. Muito mais que esposa, você é amiga, companheira, compreensiva e o amor da minha vida.

À minha filha Sofia

Por quem sempre buscarei ser uma pessoa melhor. Que esse exemplo de superação sirva no futuro como inspiração para você buscar seus sonhos e alcançar seus objetivos. Papai te ama filha.

Aos meus pais Cesar e Regina

Pelo exemplo de dedicação a família e a profissão médica. Exemplos de honestidade e bondade ao próximo.

Ao meu irmão Cesar Filho

Meu eterno companheiro de coração e profissão, em todos os momentos.

Aos meus tios Anacleto e Alcides

Por sempre acreditarem em mim.

À minha família

Pelo respeito e apoio

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Raul Nunes Galvarro Vianna,

Exímio conhecedor da didática e do ensino. Meu respeito e admiração pela sua sabedoria. Preocupado em ensinar corretamente a propedêutica da oftalmologia, especialmente Retina. Agradeço pela oportunidade, apreço e dedicação à minha pessoa e à minha tese.

Aos colegas e amigos que me ajudaram a alcançar esse objetivo. Um agradecimento em especial a Bruno e a João Paulo.

Aos estimados professores e colegas de residência médica, fellow e mestrado, por me ajudarem a chegar onde estou, sempre me apoiando, incentivando e acreditando em mim.

Ao amigo Laurentino, pelo apoio e amizade.

Aos pacientes, por confiarem em mim me proporcionando um aprendizado mais humanizado.

À DEUS,

Por ser tão generoso comigo, me iluminando e protegendo, me guiando nos momentos de escuridão e me proporcionando felicidades indescritíveis.

## Resumo

**Objetivo:** Comparar a acuidade visual em pacientes com oclusão de ramo de veia central da retina (ORVCR), antes e após tratamento combinado de injeção intravítrea de bevacizumabe com fotocoagulação a laser.

**Método:** Uma análise retrospectiva de pacientes com ORVCR que foram tratados com injeção intravítrea de bevacizumabe (1,25mg/0,05ml) seguida de fotocoagulação a laser na área afetada. Os pacientes passaram por avaliação oftalmológica completa, incluindo medida da acuidade visual (AV) com tabela de Snellen no momento do diagnóstico e nas visitas de acompanhamento. Foram excluídos prontuários incompletos ou com erros de preenchimentos e prontuários de pacientes com outras alterações oculares que pudessem interferir nas medidas da acuidade visual.

**Resultados:** Foram analisados 26 prontuários (11 homens e 15 mulheres) de pacientes com diagnóstico de ORVCR no Serviço de Oftalmologia da Santa Casa de Vitória durante todo o ano de 2010. Todos os pacientes foram acompanhados por 6 meses. O tempo médio de baixa da acuidade visual antes do diagnóstico foi de 21,2 dias (1-140 dias). Com acuidade visual inicial média de 0.74 LogMAR ( $p < 0.001$ ) e com melhora média após 6 meses do início do tratamento para 0.32 LogMAR ( $p < 0.001$ ), representando assim um ganho médio de 0.42 LogMAR ( $p < 0.001$ ) ou 19.4 letras de ETDSR ( $p < 0.001$ ). Foram utilizados testes não paramétricos a fim de permitir mais generalização aos resultados evitando a premissa de normalidade. O teste de Wilcoxon foi utilizado para verificar a variação da acuidade visual inicial e final. Não foram observadas complicações oculares ou sistêmicas durante o acompanhamento.

**Conclusão:** Houve melhora da acuidade visual comparando pré o pós tratamento combinado de injeção intravítrea de bevacizumabe com fotocoagulação a laser. A estabilidade do ganho obtido no tratamento combinado com a ausência de complicações demonstra o potencial do uso combinado de injeção intravítrea de bevacizumabe com fotocoagulação a laser no tratamento de ORVCR.

**PALAVRAS CHAVES:** Avastin, bevacizumabe, oclusão de ramo de veia central da retina, intravítrea, edema macular, fotocoagulação a laser.

## ABSTRACT

**Purpose:** Compare the visual acuity (VA) in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO), before and after been treated with a combination of intravitreal injection of bevacizumab followed by laser photocoagulation.

**Method:** A retrospective analyses of patients with BRVO that underwent a treatment of intravitreal injection of bevacizumab (1,25mg/ 0,05ml) followed by laser photocoagulation on the affected area. Patients went through complete eye examination, including visual acuity measure with Snellen chart on the diagnostic visit and on the follow-ups. Uncompleted and miswritten charts were excluded as well as charts of patients with others ocular affections that could interfere in visual acuity measure

**Results:** 26 charts (11 male and 15 female) of patients with BRVO from the Ophthalmological Department of Santa Casa de Misericórdia Hospital during 2010 were analyzed. All patients underwent a 6 months follow-up. The average VA loss before diagnostics was 21.2 days (1-140). The average VA was 0.74 LogMAR ( $p < 0,001$ ) with improvement after 6 month of treatment to 0.32 LogMAR ( $p < 0,001$ ), representing a average gain of 0.42 LogMAR ( $p < 0,001$ ) or 19.4 ETDRS letters ( $p < 0,001$ ). Non parametric tests were used to allow more generalization of the results avoiding normality assumption. The Wilcoxon was applied to verify de VA variation during de study. No eye or systemic complications were observed during the study.

**Conclusions:** Visual acuity gain occur comparing before and after treatment with bevacizumab intravitreal injection followed by laser photocoagulation. The stability of the gain combined with a absences of complications demonstrate de potential of combined intravitreal bevacizumab and laser photocoagulation in patients with BRVO.

**Key Words:** Avastin, bevacizumab, branch retinal vein occlusion, intravitreal, macular edema, laser photocoagulation.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$\Delta$	Variação
AV	Acuidade Visual
DMRI	Degeneração Macular Relacionada à Idade
ECG	Eletrocardiograma
EMESCAM	Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
EPR	Epitélio Pigmentado da Retina
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Food and Drug Administration
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
mg	Miligrama
ml	Mililitro
OCT	Optical Coherence Tomography
ORVCR	Oclusão de Ramo de Veia Central da Retina
OVCR	Oclusão de Veia Central da Retina
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	11
1.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A RETINA E SUA VASCULARIZAÇÃO	11
1.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE OCLUSÃO DE RAMO DE VIA CENTRAL DA RETINA	11
1.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE FOTOCOAGULAÇÃO A LASER EM OCLUSÕES VASCULARES	21
1.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE VIA DE ADMINISTRAÇÃO INTRAVÍTREA	23
1.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE FATOR DE CRESCIMENTO VASO ENDOTELIAL – VEGF	25
2.0 OBJETIVO	28
3.0 MATERIAIS E MÉTODOS	29
3.1 EXAME, SELEÇÃO E TRATAMENTO DOS PACIENTES	29
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4.0 RESULTADOS	31
5.0 DISCUSSÃO	40

6.0 CONCLUSÃO	43
7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
8.0 APÊNDICE E ANEXOS	59
9.0 TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS	62

## 1.0 INTRODUÇÃO

---

### 1.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A RETINA E SUA VASCULARIZAÇÃO

A transparência nos meios intraoculares normais nos permite visualizar o sistema circulatório retiniano em vivo. Devido a várias alterações oculares importantes estarem relacionadas ou associadas com mudanças vasculares retinianas, é importante compreendermos o seu funcionamento normal para tentar reestabelecer às funções visuais.

A retina é nutrida por dois sistemas circulatórios: a vascularização retiniana e a coroidiana. Ambas são derivadas da artéria oftálmica que é o primeiro ramo da artéria carótida interna. A drenagem retiniana se concentra em ramos venosos cada vez mais calibrosos até formarem a veia central da retina que se comunica com o seio cavernoso.

### 1.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE OCLUSÃO DE RAMO DE VIA CENTRAL DA RETINA

#### 1.2.1 DEFINIÇÃO

As oclusões venosas são a segunda causa mais comum de doenças vasculares retinianas, atrás apenas da retinopatia diabética (Branch Vein Occlusion Study Group, 1984, ROSA, 2003), sendo o motivo mais comum de perda visual súbita em pacientes hipertensos (WEINBERG et al., 1990).

Nos cruzamentos arteriovenosos, geralmente, as artérias se apresentam anteriores, passando sobre a veia. Nesses pontos, a artéria e a veia compartilham uma camada adventícia vascular comum (GUTMAN e ZEGARRA, 1974). A oclusão venosa de ramo é definida como uma obstrução focal no cruzamento arteriovenoso (ROSA, 2005).

### 1.2.2 CLASSIFICAÇÃO

As obstruções ao fluxo venoso da retina são divididas em oclusões da veia da central da retina (quando acomete todos os quadrantes retinianos) e de ramo da veia central da retina (quando acomete apenas um quadrante). Mais recente, os casos que acometem um hemisfério da retina foram reconhecidos como uma forma distinta da doença e denominadas de oclusões hemisféricas, as quais parecem ser uma variante da oclusão da veia central da retina (SANBOM e MAGARGAL, 1984; SPERDUTO et al, 1998). Podemos ainda identificar outra variante das obstruções de ramo que são as oclusões de ramo venoso macular, quando apenas uma das tributárias da macula está acometida sem acometimento das grandes arcadas vasculares (HAYREH et al, 1994).

Outra classificação, baseada no local da oclusão (no cruzamento arteriovenoso, na escavação ou na papila do nervo óptico) e na presença ou não de edema de papila (nas oclusões a este nível) foi proposta por BEAUMONT e KANG (2002). As oclusões ao nível do cruzamento arteriovenoso foram as mais comuns representando quase a metade dos 259 pacientes do estudo onde 63,5% eram hipertensos (ROSA, 2005).

### 1.2.3 QUADRO CLÍNICO

A oclusão de ramo de veia central da retina é uma alteração com início quase sempre súbito, onde o paciente apresenta queixa de diminuição da acuidade visual ou defeito de campo visual devido a presença de hemorragias intraretinianas distribuídas setorialmente (ROSA, 2003)

Geralmente, as hemorragias são menos intensas se a oclusão for incompleta, o inverso é verdadeiro nas obstruções completas. Raramente, um paciente apresenta progressão de obstrução incompleta para bloqueio completo, evidenciado pelo aumento das hemorragias nas semanas seguintes (ROSA, 2003).

Em um estudo sobre ORVCR conduzido por ZHAO et al. (1993) com 106 olhos de 104 pacientes, foi demonstrado que em 100% dos casos o ponto de oclusão foi o cruzamento arteriovenoso e em 99% a artéria estava anterior a veia.

A localização da interrupção do fluxo venoso determina a distribuição das hemorragias intraretinianas. Se a obstrução esta situada próximo ao disco óptico, dois quadrantes podem ser afetados (oclusão hemisférica). No entanto, se a oclusão é mais periférica, um quadrante ou menos pode estar envolvido e se o bloqueio for periférico às tributárias que drenam a mácula, pode não haver diminuição da visão. As arcadas vasculares temporais, principalmente a superior, são as mais comumente envolvidas e oclusões no setor nasal são menos diagnosticadas, devido não causarem diminuição da acuidade visual (RABINOWICKZ et al. 1969; GUTMAN e ZEGARRA, 1974).

As obstruções de ramo venoso ocorrem na arcada temporal em 98% dos casos e destes, 66% acometem a temporal superior (ZHAO et al., 1993). As possíveis razões para o maior acometimento deste setor seriam: (1) maior número de cruzamentos no setor temporal superior e (2) diminuição da acuidade visual por acometimento da mácula levando o paciente a procurar ajuda (ZHAO, 1993)

Geralmente, após um ano, as hemorragias intraretinianas já estarão quase totalmente reabsorvidas, tornando o diagnóstico da doença nesse período mais complicado, porém as anormalidades vasculares da fase aguda ainda persistem e podem ser melhor observadas na angiografia fluorescente (ROSA, 2005).

As características da fase crônica das obstruções de ramo são a não perfusão capilar, a dilatação capilar, os microaneurismas e a formação de vasos colaterais (CHISTOFFERSEN e LARSEN, 1999; FEKRAT e FINKELSTEIN, 2001).

#### 1.2.4 FATORES DE RISCO

As obstruções de ramo venoso retiniano afetam indivíduos de ambos os sexos, sendo mais frequentes entre 60 a 70 anos de idade (“Eye Disease Case-Control Study Group”, 1993).

Várias condições sistêmicas vêm sendo relatadas associadas à oclusão de ramo venoso da retina. A associação com glaucoma crônico de ângulo aberto (BLANKENSHIP et al., 1973; JOHNSTON et al., 1985) não está bem estabelecida com a obstrução de veia central da retina (ORTH e PATZ, 1978; “Eye Disease Case-Control Study Group”, 1996). Alguns estudos tem demonstrado uma maior prevalência de pressão intraocular elevada em olhos com obstrução venosa de ramo (FRUCHT et al., 1984; “Eye Disease Case-Control Study Group”, 1993).

A diminuição do diâmetro ântero-posterior do globo ocular é identificada por alguns autores como um fator de risco local para obstruções de ramo (ARITUCK et al., 1996; TIMMERMAN et al., 1997; GOLDSTEIN et al., 2004).

O diabetes melito parece estar associado à baixa de visão em oclusão de ramo venoso. Não se sabe se um melhor controle dos níveis glicêmicos diminui a perda visual pelo edema macular, contudo parece prudente encorajar um bom controle clínico da glicemia (SWART et al., 2003).

HAYREH et al. (2002) demonstraram que existe uma variedade de alterações hematológicas associadas aos diferentes tipos de oclusões venosas, e qualquer generalização neste sentido pode ser enganosa. Portanto, não haveria motivo para submeter todos os pacientes a uma extensa, cara e específica investigação hematológica, exceto que haja uma clara indicação (ROSA, 2005).

A hipertensão arterial sistêmica é um importante fator de risco para as oclusões de ramo da veia central da retina (ORTH e PATZ, 1978; JOHNSTON et al., 1985; APPIAH e TREMPE, 1989). Em estudo caso-controle com 270 pacientes com obstrução venosa, 74% eram hipertensos (“Eye Disease Case-Control Study Group”, 1993). Outros fatores de risco identificados foram o alto índice de massa corporal, altos níveis séricos de triglicérides e  $\alpha$ 2-globulina, anormalidades no eletrocardiograma (ECG) e história de diabetes melito, de doença cardiovascular e de hipertensão intraocular (“Eye Disease Case-Control Study Group”, 1993).



Pacientes com oclusões venosas apresentam um risco significativamente maior de desenvolverem doenças cardiovasculares (MARTIN et al., 2002), doença da artéria carótida (WONG et al., 2005) e acidente vascular cerebral (TSALOUMAS et al., 2000) quando comparados a indivíduos de idade e sexo semelhantes.

Dois terços dos óbitos em pacientes com oclusões venosas são devido a doenças cardiovasculares e a incidência de falecimento após infarto do miocárdio é duas vezes maior que o nível esperado (TSALOUMAS et al., 2000)

A obstrução venosa de ramo é, em geral, uma condição unilateral. A minoria desenvolverá o mesmo quadro no olho contralateral, contudo não há fatores preditivos a respeito de tal ocorrência, nem existem medidas preventivas (RATH et al., 1992).

### 1.2.5 HISTOPATOLOGIA

O exame histopatológico mostra que a oclusão está relacionada com alterações artéριοescleróticas nos vasos retinianos. O espessamento arteriolar causa compressão da veia adjacente, gerando turbilhonamento do sangue venoso ao nível do cruzamento com consequente dano endotelial, formação de trombo e, por fim, oclusão do vaso (VERDECCHIA et al.,1994).

FRANGIEH et al., (1982), demonstraram com estudos histopatológicos, a presença de trombos no local da oclusão em 8 pacientes com obstrução venosa retiniana e esclerose moderada a intensa em quase todas as arteríolas envolvidas.

FEKRAT e FINKELSTEIN (2001) demonstraram semelhança entre as características da oclusão de ramo venoso e a retinopatia diabética, como o edema retiniana, a não perfusão capilar, neovascularização e hemorragia vítrea, porém na diabete, há uma progressão contínua das anormalidades microvasculares retinianas, enquanto na obstrução venosa as anormalidades são restritas a uma região e são precipitadas subitamente por um único evento (ROSA, 2005).

HAMILTON et al., (1979) foram capazes de produzir em macacos *Rhesus* edema retiniano e hemorragias em um padrão semelhante àquele visto nas oclusões venosas, utilizando fotocoagulação a laser de argônio para ocluir diretamente as veias. Em alguns animais, as hemorragias desapareceram completamente sem qualquer dano residual, enquanto em outros houve um fechamento capilar progressivo em uma semana, seguido de atrofia retiniana. Nenhum dos macacos desenvolveu edema macular ou neovascularização. Estes mesmos autores identificaram uma redução marcante e precoce no fluxo sanguíneo na região retiniana acometida (ROSEN et al., 1979).

Tem sido sugerido que o aumento na pressão intravascular secundário à obstrução do fluxo sanguíneo causa edema, estase, isquemia e dano endotelial, como demonstrado em estudos de microscopia eletrônica (HOCKLEY et al., 1979). Este ciclo vicioso continua até a completa interrupção do fluxo sanguíneo, perda de células endoteliais e de pericitos. Como resultado, temos uma isquemia capilar (FEKRAT e FINKELSTEIN, 2001).

WALLOW et al., (1988) demonstraram as mudanças histopatológicas da degeneração macular cistóide em macacos. POURNARAS et al. (1987) estudando porcos com obstrução venosa de ramo experimental realizaram medidas da pressão parcial de oxigênio pré-retiniano, demonstraram que áreas de retina isquêmica são de fato hipóxicas e aproximadamente metade destes olhos desenvolveu neovasos.

### 1.2.6 HISTÓRIA NATURAL

As complicações da oclusão de ramo de veia central da retina já são bem conhecidas e as principais são o edema macular, a isquemia macular e a hemorragia vítrea que pode ocorrer como consequência de neovasos (CLEMETT et al., 1973; SHILLING e KOHNER, 1976; GUTMAN, 1977; JOFFE et al.; 1980).

A avaliação da retina e da mácula na fase aguda (primeiros 6 meses) é muito dificultada devido a presença de hemorragias intraretinianas geralmente impossibilitando a avaliação da perfusão macular na angiofluoresceinografia. A presença de hemorragia sobre a fóvea reduz a acuidade visual. Pode haver melhora da visão após a reabsorção da hemorragia foveal caso não haja edema ou isquemia macular subjacente (FEKRAT e FINKELSTEIN, 2001).

Embora seja difícil prever um prognóstico na fase aguda, aproximadamente 30 a 50% dos pacientes tem um retorno espontâneo da visão para 20/40, ou melhor (Branch Vein Occlusion Study Group, 1986).

A neovascularização, estimulada pelas áreas isquêmicas, é uma das complicações mais difíceis de ser controlada, podendo tanto a retina quanto o disco óptico. Ambas podem desenvolver-se a qualquer tempo dentro dos três primeiros anos após a obstrução, sendo mais comum nos primeiros 12 meses. Dos pacientes que desenvolvem a neovascularização, aproximadamente 60% apresentarão episódios de hemorragia vítrea se a condição não for tratada (HAYREH et al., 1983; Branch Vein Occlusion Study Group, 1986).

A *rubeosis iridis* (neovascularização na íris) é uma complicação rara da oclusão venosa de ramo, com uma incidência um pouco maior em pacientes diabéticos, com ou sem retinopatia (HAYREH et al., 1983).

A neovascularização na oclusão venosa de ramo é particularmente difícil de ser reconhecida devido aos vasos colaterais que frequentemente se desenvolvem serem semelhantes aos neovasos (FEKRAT e FINKELSTEIN, 2001). Presume-se que as colaterais apareçam a partir de capilares pré-existentes, formando canais entre as vênulas ao redor do local afetado pelo bloqueio, para desviar o fluxo venoso dessa área (FEKRAT e FINKELSTEIN, 2001). Estes colaterais tornam-se tortuosos dificultando sua distinção dos neovasos no exame de fundoscopia. Nesses casos, a angiografia

fluorescente pode ser útil, pois o extravasamento de contraste é mais intenso a partir dos neovasos (FEKRAT e FINKELSTEIN, 2001).

### 1.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE FOTOCOAGULAÇÃO A LASER EM OCLUSÕES VASCULARES

Em 1984, um grande estudo clínico, multicêntrico randomizado, demonstrou a utilidade da fotocoagulação a laser de argônio no tratamento de pacientes com oclusão de ramo de veia central da retina. O "Branch Vein Occlusion Study Group" (1984) demonstrou que era possível reduzir a perda visual por edema macular em pacientes com ausência de hemorragia intraretiniana sobre a fóvea, edema macular angiograficamente evidente e oclusão venosa recente (entre três e 18 meses), com acuidade visual de 20/40 ou pior com correção. Pacientes em uso de anticoagulantes foram instruídos a descontinuar seu uso antes da inclusão no estudo e pacientes com retinopatia diabética ou outras doenças oculares foram excluídos (ROSA, 2005).

A fotocoagulação a laser de argônio foi aplicada em padrão de grade na área de extravasamento demonstrada pela angiografia fluorescente. Dois a 4 meses após o tratamento, a angiografia era repetida e fotocoagulação adicional era realizada nas áreas de extravasamento remanescentes, se a visão permanecesse baixa. Após três anos de seguimento, 63% dos olhos tratados ganharam 2 ou mais linhas de visão quando comparados com 36% do grupo controle de pacientes não tratados (Branch Vein Occlusion Study Group, 1984).

HOCKLEY et al., 1979 demonstraram, em primatas normais, que a absorção do laser ocorre ao nível do epitélio pigmentado da retina, o que provoca uma redução no diâmetro dos capilares retinianos.

Em pacientes com áreas isquêmicas grandes, envolvendo área superior a 5 diâmetros de disco óptico, 40% desenvolveram neovascularização e, destes, 60% experimentaram episódios de hemorragia vítrea (Branch Vein Occlusion Study Group, 1986). Se a fotocoagulação periférica é aplicada em todos os pacientes, a incidência de neovascularização reduz de 40% para 20%, contudo 60% dos pacientes que nunca desenvolveriam neovascularização seriam submetidos a um tratamento desnecessário (Branch Vein Occlusion Study Group, 1986). Por essa razão, o estudo recomendou que a fotocoagulação a laser de argônio fosse aplicada apenas na presença de neovasos (ROSA, 2005).

A fotocoagulação após o desenvolvimento dos neovasos é tão efetiva na prevenção da hemorragia vítrea quanto o tratamento antes do desenvolvimento dos neovasos (Branch Vein Occlusion Study Group, 1986).

Quando a neovascularização é confirmada por meio da angiofluoresceinografia, a panfotocoagulação pode reduzir em 50 % a possibilidade de hemorragia vítrea (de 60% para 30% ). O efeito colateral mais importante do tratamento, apesar de infrequente, é a produção de escotomas no campo de visão (Branch Vein Occlusion Study Group, 1986) sendo importante discutir o assunto com o paciente antes do início do tratamento.

Apesar dos resultados e eficácia da fotocoagulação a laser de argônio, esse tratamento não deve ser aplicado sobre áreas extensas de hemorragia intraretiniana na fase aguda da obstrução venosa, pois a energia do laser será absorvida pela hemorragia ao invés do epitélio pigmentado da retina, causando dano na camada de fibras nervosas e possivelmente produzindo fibrose pré-retiniana (ROSEMAN e OLK, 1987).

No “Branch Vein Occlusion Study Group” (1986), o tratamento no feixe papilo-macular não foi proibido. Contudo, a maior parte do extravasamento nas oclusões venosas de ramo ocorre fora da porção central do feixe papilo-macular. Em teoria, desde que a absorção da energia da fotocoagulação a laser de argônio ocorra na camada do epitélio pigmentado da retina, não há danos nas células ganglionares retinianas ou em seus axônios.

#### 1.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE VIA DE ADMINISTRAÇÃO INTRAVÍTREA

A injeção intravítrea vem sendo cada vez mais empregada como via de administração de fármacos, por ser de fácil realização, baixo custo e morbidade aceitável, desde que adotada técnica correta (AIELLO et al., 2004; GRAGOUDAS et al., 2004). Ademais, proporciona níveis terapêuticos no segmento posterior do olho, nem sempre atingidos por outras vias de administração, com mínima toxicidade sistêmica (AIELLO et al., 2004; JAGER et al., 2004; SANTOS, 2007).

Ohn, em 1911, descreveu a primeira utilização de substâncias na cavidade vítrea, para fins terapêuticos, utilizando gás intravítreo no reparo de descolamento regmatogênico de retina. Na década de 40, mas relatos esporádicos (IGERSHEIMER, 1943; RYCROFT, 1945; SCHNEIDER & FRENKEL, 1947) do uso de antibióticos intravítreo para tratar casos de endoftalmite apareceram com resultados frustrantes. Rosengren (1952) e Cibis et al., (1962) descreveram séries maiores com resultados promissores com o uso de ar e óleo de silicone intravítreo, respectivamente. No final dos anos 70, foram relatados tratamentos bem sucedidos no controle da endoftalmite infecciosa com antibióticos injetados por via intravítrea, em estudos com maior número de olhos (FORSTER et al., 1976; PEYMAN et al., 1978; VASTINE et al., 1979; BAUM et al., 1982). Apesar dos resultados encontrados, os benefícios ainda não largamente consistentes e preocupações com a segurança das injeções intravítreas mantiveram-nas preponderantemente no campo experimental até a década de 90.

Apenas em 1998, o primeiro fármaco para uso intravítreo, o fomivirsen (Vitravene™), foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) – agência que controla o uso de medicamentos nos Estados Unidos, para tratamento da retinite pelo citomegalovírus (FDA, 1998). A partir desse período, vários outros estudos com diversas outras drogas, como corticosteroides (BLAKENSHIP, 1991; PENFOLD et al., 1995), metotrexato (FISHBURNE et al., 1997), ativador de plasminogênio tecidual (HASSAN et al., 1999) e hialuronidase (KUPPERMANN et al., 2005), entre outras, têm sido publicados.

Recentemente, com o advento de agentes anti-angiogênicos no tratamento das membranas neovasculares sub-retinianas, a aprovação de alguns deles pelo FDA e o uso



não previsto (*off-label*) de outros, elevaram os números de estudos com as injeções intravítreas (GRAGOUDAS et al., 2004; ROSENFELD et al., 2006; SPAIDE et al., 2006).

Perspectivas futuras para administração intravítrea de fármacos passam pela possibilidade de sua liberação controlada, seja por meio de dispositivos implantáveis (biodegradáveis ou não), seja através de novas partículas para injeção, como microesferas, lipossomos, emulsões e micelas (YASUKAWA et al., 2004; SANTOS 2007).

## 1.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE FATOR DE CRESCIMENTO VASO ENDOTELIAL - VEGF

Um dos mais importantes fatores pró-angiogênicos já identificados é o fator de crescimento vaso endotelial (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF). Essa molécula foi isolada pela primeira vez em 1983 como um importante fator de aumento da permeabilidade vascular (“vascular permeability fator”), sendo aproximadamente 10.000 vezes mais potente que a histamina (SENGER, 1983). Senger (1990) identificaram seu efeito mitótico sobre células do endotélio vascular e a molécula recebeu o nome de VEGF. Essas duas características, foram muito importantes na compreensão da patogênese de doenças proliferativas (DAMICO, 2007).

O VEGF é produzido por macrófagos, linfócitos T, células tumorais e, no olho, pelas células do EPR. Sua produção tem uma relação direta com os níveis de oxigenação tecidual sendo a hipóxia seu principal fator estimulante (SHIMA, 1995). Sua secreção é polarizada nas células do EPR: em condições normais, a secreção da porção basal é 2 a 7 vezes maior que a da porção apical, e sob hipóxia essa razão é muito maior (BLAAUWGEERS et al., 1999). A expressão de receptores de VEGF também é maior no endotélio da coriocapilar que está voltado para o EPR (HONDA, 2007), demonstrando indiretamente a importância do VEGF na manutenção da integridade da coriocapilar.

Até o momento, 4 isoformas da molécula de VEGF biologicamente ativas foram identificadas em seres humanos, contendo 121, 165, 189 e 206 aminoácidos, e cada uma desempenhando um papel diferente no processo de angiogênese (FERRARA, 2004). O VEGF<sub>165</sub> é a isoforma predominante no olho humano e existem evidências de que seja a isoforma responsável pela neovascularização patológica no olho (ISHIDA et al., 2003). O VEGF<sub>165</sub> não desempenha papel apenas na angiogênese patológica, essa isoforma contém informação necessária para o desenvolvimento e a organização da rede vascular retiniana normal. As isoformas VEGF<sub>189</sub> e VEGF<sub>206</sub> não parecem exercer nenhum papel na neovascularização patológica (FERRARA, 2004), enquanto o VEGF<sub>121</sub> parece ser essencial para o funcionamento normal da vasculatura retiniana (ISHIDA et al., 2003).

O VEGF estimula a angiogênese direta e indiretamente, pois além de ser um potente antígeno de células endoteliais (LEUNG, 1989; FERRARA, 1992), também aumenta a expressão celular de metaloproteinases, degradando a matriz extracelular e facilitando a penetração dos neovasos no tecido (LAMOREAUX, 1998; HIRATSUKA et al., 2002), ao mesmo tempo em que diminui a expressão endotelial dos inibidores de metaloproteinases (LAMOREAUX, 1998; HIRATSUKA et al., 2002). O VEGF também possui efeito pró-inflamatório (SAKURAI, 2003; MOROMIZATO, 2000; USUI et al., 2004), neuroprotetor (STORKEBAUM, 2004), e é um fator importante na estabilização e remodelação vasculares (BENJAMIN, 1998).

Devido ao seu estímulo na formação de neovasos, o VEGF possui uma ligação direta e muito importante tanto na embriogênese da retina quanto nas retinopatias vaso proliferativas (MILLER et al., 1994). Sua importância na embriogênese é tamanha que sua depleção durante a fase de desenvolvimento fetal é letal aos embriões (CARMELIET et al., 1996; FERRARA, 1996). Estudos realizados com macacos demonstraram que os níveis intraoculares de VEGF estão diretamente relacionados à gravidade da neovascularização (MILLER et al., 1994; CARMELIET et al., 1996; SPILSBURY, 2000). Em alterações oculares como a retinopatia diabética e oclusões vasculares, os níveis de VEGF encontram-se elevados (ADAMIS, 1994; AIELLO et al., 1994). Também encontramos níveis elevados de VEGF nas células do EPR e de vasos coroideanos em pacientes com degeneração macular relacionada à idade (KLIFFEN, 1997). Estudos com membranas neovasculares de olhos com DMRI retiradas cirurgicamente também revelaram aumento na expressão de VEGF em relação a membranas secundárias a retinopatias não proliferativas (LOPEZ, 1996; FRANL, 1996; KVANTA, 1996).

Estudos em animais mostram que o aumento do VEGF intraocular é uma condição necessária para a indução da neovascularização ocular. O aumento da expressão de VEGF no EPR e nos fotorreceptores de ratos promoveu aumento da permeabilidade vascular, aumento da adesão leucocitária e formação de neovasos de coroide (SPILSBURY, 2000). Em macacos, a injeção intravítrea de VEGF provocou o aparecimento de neovasos retinianos cujas características histológicas e funcionais são muito semelhantes às encontrados nas retinopatias proliferativas (TOLENTINO et al., 1996; TOLENTINO, 2002). Por outro lado, a injeção intravítrea de anticorpo anti-VEGF previne a formação de neovasos sub-retinianos (ISHIDA et al., 2003).

Todos esses resultados mostram a importância do VEGF no processo de angiogênese, e abriram caminho para as novas terapias antiangiogênicas de retinopatias proliferativas (DAMICO, 2007).

## 2.0 OBJETIVO

---

Comparar a acuidade visual em pacientes com oclusão de ramo de veia central da retina, antes e após tratamento combinado de injeção intravítrea de bevacizumabe seguida de fotocoagulação a laser.

### 3.0 MATERIAIS E MÉTODOS

---

#### 3.1 EXAME, SELEÇÃO E TRATAMENTO DOS PACIENTES

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM), Vitória-ES. Foi um estudo retrospectivo com análise dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina no período de Janeiro a Dezembro de 2010. Foram selecionados 26 olhos de 26 pacientes. Os critérios de exclusão foram: prontuários com erro de preenchimento ou incompletos, doenças oculares inflamatórias em atividade e doenças oculares pré-existentes que pudessem interferir na acuidade final. Cada paciente passou por uma avaliação oftalmológica completa, com acuidade visual sem e com correção, biomicroscopia, tonometria de aplanacão, fundo de olho, mapeamento de retina. Assim que era confirmada a ORVCR e após orientação e consentimento do paciente, esse era preparado para a aplicação do bevacizumabe no centro cirúrgico com técnica padrão de assepsia. Foi utilizado também iodo povidona tópico a 5% e antibiótico (moxifloxacino ou gatifloxacino). Uma injeção de 1,25mg/0,05ml era feita via pars plana e em seguida era realizada medida de pressão intraocular e visualização da perfusão da artéria central da retina. O paciente era instruído a manter antibiótico (moxifloxacino ou gatifloxacino) tópico por 3 dias e reavaliado em 24h. Fotocoagulação a laser da área afetada era feita 30-45 dias após aplicação, de acordo com a reabsorção da hemorragia e visualização da retina. Medidas da acuidade visual eram feitas por um oftalmologista com 3 e 6 meses após a data da aplicação do bevacizumabe. Cada paciente foi submetido a uma única aplicação intravítrea de bevacizumabe e uma única sessão de fotocoagulação a laser.

### 3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados testes não paramétricos a fim de permitir mais generalização aos resultados evitando a premissa de normalidade. O teste de Wilcoxon foi utilizado para a verificação da variação da acuidade visual inicial e final. Para a comparação entre grupos independentes, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As correlações foram calculadas pelo coeficiente de Spearman. Adotou-se o nível de significância de 5% e todas as análises foram realizadas com o pacote SPSS versão 17.

#### 4.0 RESULTADOS

---

Foram selecionados 26 pacientes (26 olhos), sendo 11 homes e 15 mulheres, com idade média de 64,6 anos (49-81 anos) demonstrados nas TABELAS 1 e 2. Todos submetidos a acompanhamento de 6 meses após início do tratamento. Entre eles, 14 (53,8%) pacientes tinham histórico de hipertensão arterial. Em todos os pacientes, a aplicação intraocular de bevacizumabe seguida de fotocoagulação a laser foi o tratamento inicial. O tempo médio após início dos sintomas de baixa da acuidade visual até o diagnóstico foi de 21.2 dias (1-140 dias) com mediana de 14 dias como pode ser visto na TABELA 3. O tratamento foi bem tolerado por todos os pacientes. Nenhum caso de uveíte, endoftalmite, toxicidade ocular ou complicações sistêmicas foram observadas.

A acuidade visual era medida inicialmente em todos os pacientes e comparada com as medidas de 3 e 6 meses após o tratamento, vista nas TABELAS 4 e 5 respectivamente. Esses dados foram convertidos em logMAR para análise estatística observados na TABELA 6 e GRÁFICO 1. Após uma acuidade visual (AV) inicial média de 0.74 LogMAR (20/25 à conta dedos a 3 metros, com média aproximada de 20/100) observamos, após 3 meses, uma melhora para AV média para 0.45 LogMAR (aproximadamente 20/60), com 12 pacientes (46,2%) com AV  $\geq$  20/40. A AV média após 6 meses de tratamento foi de 0.32 LogMAR (aproximadamente 20/40), com 18 pacientes (72%) com AV  $\geq$  20/40 sendo 4 pacientes (16%) com AV de 20/20 ( $P < 0,001$  em cada ponto de intervalo medido). Isso representa um ganho de 0.42 LogMAR ( $p < 0.001$ ) ou 19.4 letras de ETDSR ( $p < 0.001$ ) e uma sensação de melhora em relação ao quadro inicial para 19 pacientes (73,1%) e nenhum relato de piora após o tratamento como pode ser observado na TABELA 7. Observamos também uma boa reabsorção da hemorragia e do edema macular como podemos observar nas FIGURAS 1 e 2.

A análise dos dados, através do coeficiente de correlação de Spearman, confirmou que não existe uma correlação direta entre o ganho de acuidade visual com o tempo dos sintomas antes do início do tratamento nos pacientes desse estudo, vistos na TABELA 8 e GRÁFICO 2. A análise também demonstrou não haver relação estatisticamente significativa entre a idade do paciente e a variação de ganho de acuidade visual como observamos na TABELA 8 e no GRÁFICO 3.



## TABELAS

TABELA 1

Pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser, segundo idade e sexo.						
Idade	Total		Sexo			
	n	(%)	Masculino N	(%)	Feminino n	(%)
<b>49 a 64 anos</b>	15	57,7	6	23,1	9	34,6
<b>65 a 81 anos</b>	11	42,3	5	19,2	6	23,1
<b>Total</b>	26	100,0	11	42,3	15	57,7
<b>Média (DP)</b>	64,6	(9,1)	66,3	(8,5)	63,5	(9,7)

TABELA 2

Distribuição das características dos 26 casos de ORVCR tratados com injeção e laser		
Características	Frequência	
	Absoluta (n)	Relativa (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	11	42,3%
Feminino	15	57,7%
<b>Cor</b>		
Branca	15	57,7%
Não branca	11	42,3%
<b>Cristalino</b>		
Fácico	10	38,5%
Pseudofácico	16	61,5%

TABELA 3

<b>Estatísticas descritivas do tempo de sintomas (em dias) até o diagnóstico de ORVCR</b>	
<b>Estatísticas descritivas</b>	<b>Total</b>
<b>Tempo de sintomas (dias)</b>	<b>(n=26)</b>
<b>Média</b>	21,2
<b>Desvio padrão</b>	27,6
<b>Mínimo</b>	1,0
<b>Mediana</b>	14,0
<b>Máximo</b>	140,0
<b>Nota: P-valor pelo teste de Mann-Whitney = 0,196</b>	

TABELA 4

<b>Acuidade Visual inicial e após 3 meses, em pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser</b>								
<b>AV inicial</b>	<b>Total (%)</b>		<b>Acuidade visual após 3 meses</b>					
			<b>&gt;= 20/20</b>	<b>20/25 a 20/40</b>	<b>20/50 a 20/63</b>	<b>20/80 a 20/160</b>	<b>20/200 a 20/400</b>	<b>&lt; 20/400</b>
<b>20/25 a 20/40</b>	4	(15,4)	2	2	0	0	0	0
<b>20/50 a 20/63</b>	6	(23,1)	0	4	2	0	0	0
<b>20/80 a 20/160</b>	6	(23,1)	0	3	3	0	0	0
<b>20/200 a 20/400</b>	7	(26,9)	0	1	3	3	0	0
<b>&lt; 20/400</b>	3	(11,5)	0	0	0	0	2	1
<b>Total (%)</b>	26	(100,0)	2 (7,7)	10 (38,5)	8 (30,8)	3 (11,5)	2 (7,7)	1 (3,8)
<b>Nota: Teste de Wilcoxon: p &lt; 0,001</b>								

TABELA 5

<b>Acuidade Visual inicial e após 6 meses, em pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser</b>								
AV inicial	Total (%)		Acuidade visual após 6 meses					
			$\geq$ 20/20	20/25 a 20/40	20/50 a 20/63	20/80 a 20/160	20/200 a 20/400	$<$ 20/400
20/25 a 20/40	4	(15,4)	3	1	0	0	0	0
20/50 a 20/63	6	(23,1)	1	5	0	0	0	0
20/80 a 20/160	6	(23,1)	0	5	1	0	0	0
20/200 a 20/400	7	(26,9)	0	3	3	1	0	0
$<$ 20/400	3	(11,5)	0	0	0	0	2	1
<b>Total (%)</b>	<b>26</b>	<b>(100,0)</b>	<b>4</b> <b>(15,4)</b>	<b>14</b> <b>(53,8)</b>	<b>4</b> <b>(15,4)</b>	<b>1</b> <b>(3,8)</b>	<b>2</b> <b>(7,7)</b>	<b>1</b> <b>(3,8)</b>

**Nota: Teste de Wilcoxon:  $p < 0,001$**

TABELA 6

<b>Estatísticas descritivas do ETDRS e Ganho de Letras, segundo os tempos em pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser (n=26)</b>						
Estatísticas	ETDRS			Ganho de letras		
	Inicial	3 meses	6 meses	3 meses - inicial	6 meses - inicial	6 meses - 3 meses
<b>Média</b>	48,6	63,0	68,5	14,4	19,4	5,8
<b>Desvio-padrão</b>	20,5	17,7	20,5	10,1	12,1	6,9
<b>Mínimo</b>	11,0	11,0	11,0	0,0	0,0	-15,0
<b>Mediana</b>	55,0	65,0	76,0	15,0	19,0	6,0
<b>Máximo</b>	80,0	85,0	85,0	41,0	56,0	15,0
<b>P-valor pelo teste de Wilcoxon</b>				$< 0,001$	$< 0,001$	0,002

TABELA 7

<b>Impressão do paciente em relação a AV antes e 6 meses após o tratamento com intravítrea de bevacizumabe seguido de laser (n=26)</b>		
<b>Impressão</b>	<b>Frequência</b>	
	<b>Absoluta (n)</b>	<b>Relativa (%)</b>
<b>Melhora</b>	19	73,1%
<b>Igual</b>	7	26,9%
<b>Piora</b>	0	0%

TABELA 8

<b>Coefficientes de correlação de Spearman (<math>r_s</math>) entre as variações no logMAR em relação a Idade do paciente e Tempo de sintomas no olho afetado com ORVCR submetidos ao tratamento</b>				
<b>Variáveis</b>	<b>Correlação de Spearman</b>	<b>Varição no logMAR</b>		
		<b>Inicial - 3 meses</b>	<b>Inicial - 6 meses</b>	<b>3 meses - 6 meses</b>
<b>Idade</b>	$r_s$	-0,150	-0,148	-0,147
	p-valor	0,464	0,470	0,473
<b>Tempo de sintomas</b>	$r_s$	0,221	0,087	-0,031
	p-valor	0,279	0,673	0,881

GRÁFICO 1

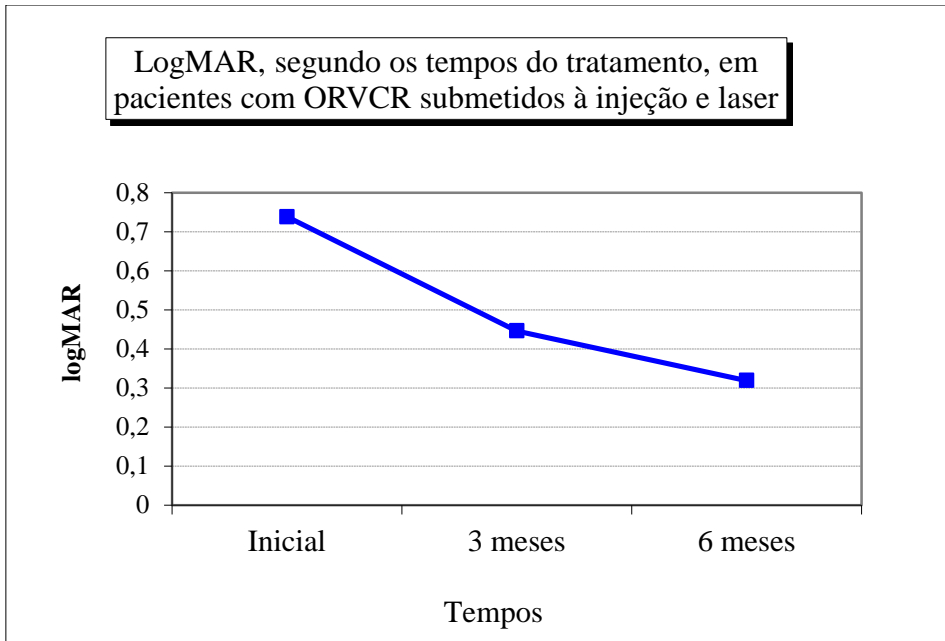


GRÁFICO 2

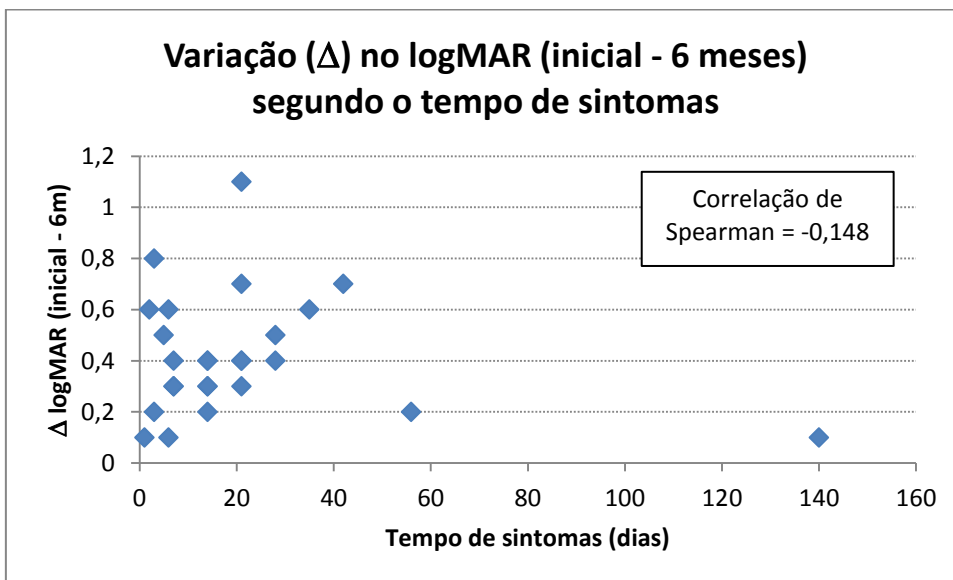


GRÁFICO 3

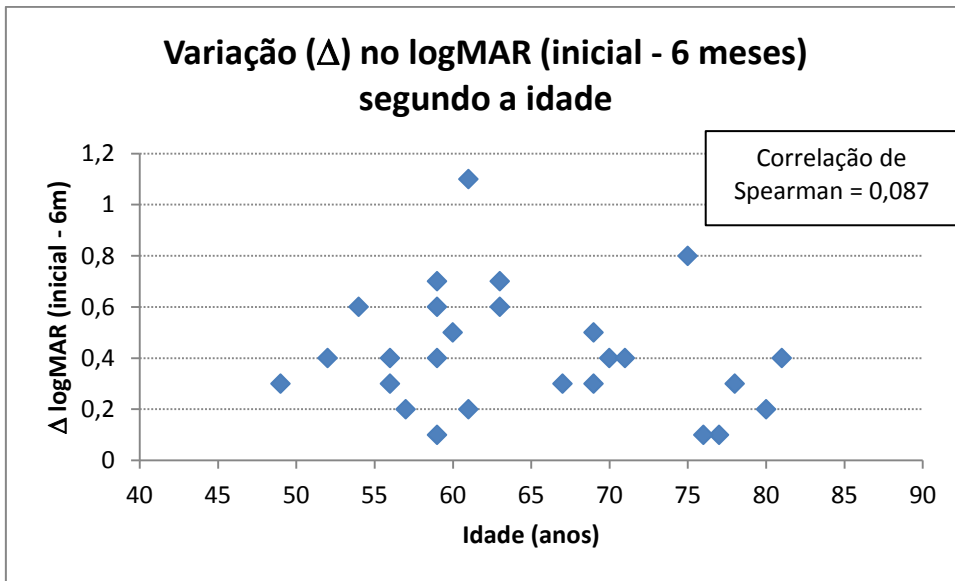
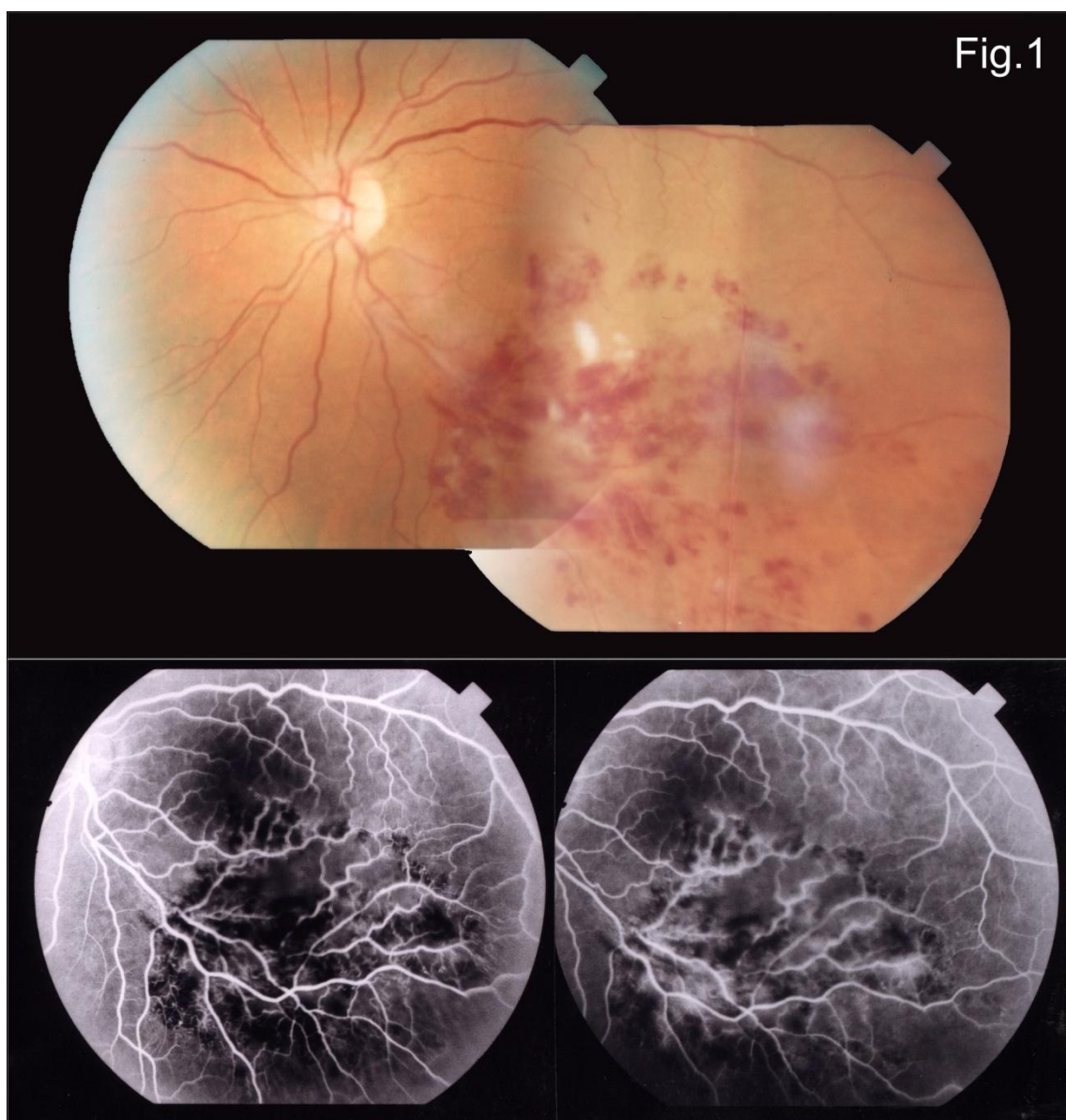
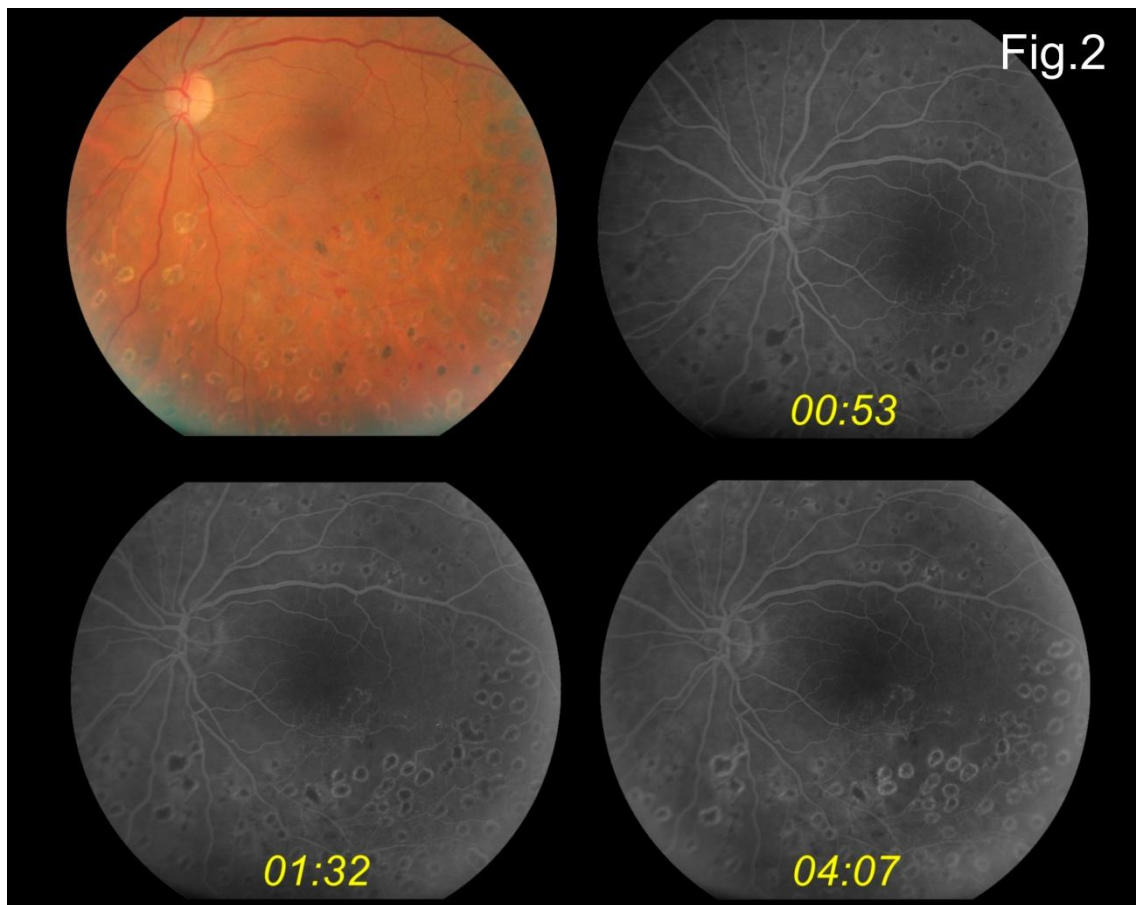


FIGURA 1



Angiografia confirmando ORVCR na arcada temporal inferior afetando área macular com sofrimento vascular.

FIGURA 2



Angiografia com boa reabsorção da hemorragias retiniana, com boa perfusão capilar, sem sinais de extravasamento vascular ou neovasos.



## 5.0 DISCUSSÃO

---

A oclusão de ramo da veia central da retina (ORVCR) é um grave problema vascular que afeta a acuidade visual do paciente principalmente devido ao edema macular que se forma por sua consequência. Atualmente, todos os tratamentos têm como principal objetivo reduzir esse edema.

O primeiro tratamento aceito constituía na fotocoagulação a laser em padrão, que foi demonstrado no estudo Branch Retinal Vein Occlusion Study (BVOS, 1984). Outros estudos recomendavam o uso de laser em grid (LANG, 1993; ESRICK, 2005). Foram avaliados (LANG, 1993) a eficácia e segurança no uso de laser de argônio no tratamento de neovascularização pre-retiniana e/ou na persistência de edema macular por mais de 3 meses com após a oclusão com AV  $\leq$  20/40 e encontraram uma melhora estatisticamente significativa na comparação de olhos tratados com olho não tratados. Outros estudos (ESRICK, 2005), recomendaram o uso de múltiplas sessões de laser. Apesar dos estudos, a maioria dos pacientes experimentava uma melhora limitada da AV após o tratamento.

Apesar do ganho limitado de acuidade visual (HAYREH, 1993), mesmo com redução do edema macular, os pacientes apresentavam boa estabilidade em longo prazo, impedindo complicações futuras como neovascularização descontrolada e hemorragia vítrea (BVOS, 1994; LANG, 1993). Apesar desses benefícios, era preciso ter uma boa visualização da retina no momento do laser (ESRICK, 2005) o que na maioria dos casos significa aguardar vários dias e até meses para isso aumentando o número de visitas ao médico e o custo.

A triancinolona acetona, apesar de apresentar bons resultados (CHEN, 2006; OZKIRIS, 2006; AVITABILE, 2005; CEKIC, 2005), também apresentou uma variedade de efeitos colaterais como o aumento na indução de catarata e a hipertensão intraocular, além de ter resultados com duração limitada (CEKIC, 2005).

A descoberta do VEGF (SENGER, 1983) e seu efeito mitótico sobre as células do endotélio vascular (SENGER, 1990) abriram novas linhas de estudos e de tratamentos com possibilidades até então desconhecidas. Sua produção é feita por macrófagos, linfócitos T, células tumorais e, no olho, pelas células do EPR, e o aumento

na sua produção ocorre principalmente em condições de hipóxia, que é o principal indutor da produção de VEGF (SHIMA, 1995).

Tanto na embriogênese da retina quanto nas retinopatias proliferativas, a expressão de VEGF está temporal, espacial e quantitativamente relacionada com a formação de neovasos (Miller, 1994).

Os estudos em animais mostram que a expressão aumentada de VEGF é uma condição necessária para a indução da neovascularização ocular, e que somente esse aumento é suficiente para induzir esse processo (AIELLO, 1997; VINOES, 1997; SENGER, 1983; ANTONETTI 1999). O aumento da expressão de VEGF no EPR e nos fotorreceptores de ratos promove aumento da permeabilidade vascular, aumento da adesão leucocitária e formação de neovasos de coroide (SPILSBURY, 2000). Em macacos, a injeção intravítrea de VEGF provoca o aparecimento de neovasos retinianos cujas características histológicas e funcionais são muito semelhantes aos encontrados nas retinopatias proliferativas (TOLENTINO, 1996, 2002). Por outro lado, a injeção intravítrea de anticorpo anti-VEGF previne a formação de neovasos sub-retinianos (ISHIDA, 2003).

Todos esses resultados mostram a importância do VEGF no processo de angiogênese, e abriram caminho para as novas terapias antiangiogênicas de retinopatias proliferativas.

A partir desses estudos, em teoria, a inibição do VEGF poderia ser uma vantagem terapêutica em casos de retinopatia vasoproliferativas. Estudos recentes (MELVIN, 2006) comprovaram a eficácia dessa teoria, mas com uma duração média dos efeitos do bevacizumabe intraocular entorno de 2,1 meses. Um estudo multicêntrico prospectivo (BRAVO, 2010) avaliou o uso de múltiplas aplicações de inibidor de VEGF intravítreo em pacientes com ORVCR na tentativa de obter resultados mais estáveis em longo prazo.

O bevacizumabe intravítreo vem apresentando bons resultados em relação a melhora da acuidade visual em pacientes com ORVCR sem os efeitos colaterais de outros tratamentos, com uma boa biossegurança sem sinais de toxicidade ocular.

O uso do bevacizumabe intravítreo no tratamento de ORVCR oferece uma vantagem significativa na rápida redução do edema macular, recuperando a AV e favorecendo a reabsorção da hemorragia. Esse fator acelera a visualização da retina possibilitando a fotocoagulação a laser.

Efeitos sistêmicos adversos com o uso de bevacizumabe intravítreo ainda não foram comprovados apesar de teoricamente possíveis, o que favorece o uso do laser e a redução no número de aplicações.

Baseado nesses estudos e em nossa experiência, tentamos combinar o que havia de melhor entre os tratamentos atuais combinando uma única aplicação intraocular de inibidor de VEGF, o bevacizumabe, com dose de 1,25mg/0,05ml, logo após o diagnóstico, seguido de fotocoagulação a laser entre 30 e 45 dias após a aplicação. Um tratamento relativamente simples, de baixo custo, que pode ser realizado com poucas visitas ao médico, gerando uma melhora da AV com estabilidade a longo prazo para o paciente. Com isso, alcançamos um ganho médio de 0.42 LogMAR.

## 6.0 CONCLUSÃO

---

Esse estudo de curto prazo com 26 pacientes sugere que o uso combinado de bevacizumabe intravítreo seguido de fotocoagulação a laser na área afetada pode representar uma boa opção de tratamento para ORVCR com melhora da acuidade visual e estabilidade dos resultados. Adicionalmente, vale ressaltar que esses benefícios foram obtidos com menor número de visitas ao médico e com custo reduzido em comparação a outros novos tratamentos propostos. Os resultados obtidos comprovam a necessidade de novos estudos multicêntricos com caso controle para uma maior compreensão sobre o tema.

## 7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

ADAMIS AP, MILLER JW, BERNAL MT, DÁMICO DJ, FOLKMAN J, YEO TK. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1994;118(4):445-50.

AIELLO LP, AVERY RL, ARRIGG PG, KEYT BA, JAMPEL HD, SHAH ST. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 1994;331(22):1480-7.

AIELLO LP, BRUCKER AJ, CHANG S. et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*, 2004; 24:S3-S19.

AIELLO LP, BURSELL SE, CLERMONT A. et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform inhibitor. *Diabetes*, 1997;46:1473–1480.

ANTONETTI DA, BARBER AJ, HOLLINGER LA. et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occluden 1. *J Biol Chem*, 1999;274:23463–23467.

APPIAH AP, TREMPE CL. Differences in contributory factors among hemisentral, central, and branch retinal vein occlusions. *Ophthalmology*, 1989;96:364-6.

ARITURK N, OGE Y, ERKAN D, SULLU Y, MOHAJERY F. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol*, 1996;80:633-6.

EVERY RL, PIERAMICI DJ, RABENA MD. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006;113:363–372.

AVITABILE T, LONGO A, REIBALDI A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2005; 140:695–702.

BARBAZETTO IA, SCHMIDT-ERFURTH UM. Evaluation of functional defects in branch retinal vein occlusion before and after laser treatment with scanning laser perimetry. *Ophthalmology*, 2000;107:1089–1098.

BATTAGLIA M, SAVIANO S, RAVALICO G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999;237:1024–1027.

BAUM J, PEYMAN GA, BARZA M. et al. Intravitreal administration of antibiotic in the treatment of bacterial endophthalmitis, III: consensus. *Surv Ophthalmol*, 1982; 26:204–206.

BEAUMONT PE, KANG HK. Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:572–80.

BENJAMIN LE, HEMO I, KESHET E. A plasticity window for blood vessel remodeling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development*, 1998;125(9):1591-8.

BLAAUWGEERS HG, HOLTkamp GM, RUTTEN H, WITMER AN, KOOLWIJK P, PARTANEN TA. et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor

receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*, 1999;155(2):421-8.

BLAKENSHIP GW. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1991;229:62–65.

BLANKENSHIP GW, OKUN E. Retinal tributary vein occlusion: history and management by photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 1973;89:363-8.

BRANCH VEIN OCCLUSION STUDY GROUP. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 1984;98:271–282.

BRANCH VEIN OCCLUSION STUDY GROUP. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 1986;104:34-41.

CARMELIET P, FERREIRA V, BREIER G, POLLEFEYT S, KIECKENS L, GERTSENSTEIN M. et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*, 1996;380(6573):435-9.

CEKIC O, CHANG S, TSENG JJ. et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 2005;7:851–855.

CHEN SD, SUNDARAM V, LOCHHEAD P. et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2006;141:876–883.

CHRISTOFFERSEN NLB, LARSEN M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1999;106: 2054-62.

CIBIS PA, BECKER B, OKUM E, CANAAN S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol*, 1962;68:590–599.

CLEMETT RS, KOHNER EM, HAMILTON AM. The visual prognosis in retinal branch vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1973; 93:523-35.

DAMICO FM, Angiogênese e doenças da retina. *Arq Bras*. 2007; 70(3):547-53.

ESRICK E, SUBRAMANIAN ML, HEIR JS. et al. Multiple laser treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2005;139:653– 57.

EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol*, 1993;116: 286-96.

EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:545–54.

FEKRAT S, FINKELSTEIN D. Branch retinal vein occlusion. In: *Ryan SJ. Retina. 3rd ed. v.2. St. Louis: Mosby, Inc.;2001.1376-81.*

FERRARA N, CARVER-MOORE K, CHEN H, DOWD M, LU L, O’SHEA KS, POWELL- BRAXTON L, HILLAN KJ, MOORE MW. Heterozygous embryonic



lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*, 1996;380(6573):439-42.

FERRARA N, HILLAN KJ, GERBER HP, NOVOTNY W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2004;3:391-400.

FERRARA N, HOUCK K, JAKEMAN L, LEUNG DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev*, 1992;13(1):18-32.

FERRARA N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Ver*, 2004;25(4):581-611.

FISHBURNE BC, WILSON DJ, ROSENBAUM JT, NEUWELT EA. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol*, 1997;115:1152-1156

FORSTER RK, ZACHARY IG, COTTINGHAM AJ Jr, NORTON EWD. Further observations on the diagnosis, cause, and treatment of endophthalmitis. *Am J Ophthalmol*, 1976;81:52-56.

FRANGIEH GT, GREEN R, BARRAQUER-SOMERS E, FINKELSTEIN D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*, 1982;100:1132-40.

FRANK RN, AMIN RH, ELIOTT D, PUKLIN JE, ABRAMS GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 1996;122(3):393-403.

FRUCHT J, SHAPIRO A, MERIN S. Intraocular pressure in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 1984;68:26-8.

GOLDSTEIN M, LEIBOVITCH I, VARSSANO D, ROTHKOFF L, FEITT N, LOEWENSTEIN A. Axial length, refractive error, and keratometry in patients with branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 2004;14:37-9.

GRAGOUDAS ES, ADAMIS AP, CUNNINGHAM. et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004;351:2805–2816

GUTMAN FA, ZEGARRA H. The natural course of temporal retinal branch vein occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1974;78: OP 178-92.

GUTMAN FA. Macular edema in branch retinal vein occlusion: prognosis and management. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1977;83:488-95.

HAMILTON AM, KOHNER EM, ROSEN D, BIRD AC, DOLLERY CT. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. I. *Clinical appearances*. *Br J Ophthalmol*, 1979;63:377-87.

HASSAN AS, JOHNSON MW, SCHNEIDERMAN TE. et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology*, 1999;106:1900–1907

HAYREH SS, ROJAS P, PODHAJSKY P, MONTAGUE P, WOOLSON RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1983;90:488-506.

HAYREH SS, RUBENSTEIN L, PODHAJSKY P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective trial. *Ophthalmologica*, 1993;206:1–14.

HAYREH SS, ZIMMERMAN MB, PODHAJSKY P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002;240:180-96.

HAYREH SS, ZIMMERMAN MB, PODHAJSKY P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*, 1994;117:429-41.

HIRATSUKA S, NAKAMURA K, IWAI S, MURAKAMI M, ITOH T, KIJIMA H. et al. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. *Cancer Cell*, 2002;2(4):289-300.

HOCKLEY DJ, TRIPATHI RC, ASHTON N. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. III. Histopathological and electron microscopical studies. *Br J Ophthalmol*, 1979;63:393-411.

HONDA M, SAKAMOTO T, ISHIBASHI T, INOMATA H, UENO H. Experimental subretinal neovascularization is inhibited by adenovirus-mediated soluble VEGF/flt-1 receptor gene transfection: a role of VEGF and possible treatment for SRN in age-related macular degeneration. *Gene Ther*, 2000;7(11):978-85.

IGERSHEIMER J. Intraocular injection of sulfanilamide in a case of purulent iridocyclitis. *Am J Ophthalmol*, 1943;26:1045–1047

ISHIDA S, USUI T, YAMASHIRO K, KAJI Y, AMANO S, OGURA Y. et al. VEGF165- mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*, 2003;198(3):483-9.

ITURRALDE D, SPAIDE RF, MEYERLE CB. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*, 2006;26: 279–284.

JAGER RD, AIELLO LP, PATEL SC, CUNNINGHAM ET. Risks of intravitreal injections: a comprehensive review. *Retina*, 2004; 24:678-698.

JAISSE GB, ZIEMSEN F, PETERMEIER K. et al. Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2006;103:471–475.

JOFFE L, GOLDBERG RE, MAGARGAL LE, ANNESLEY WH. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology*, 1980;87:91-8.

JOHNSTON RL, BRUCKER AJ, STEINMANN W, HOFFMAN ME, HOLMES JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 1985;103:1831-2.

KLIFFEN M, SHARMA HS, MOOY CM, KERKVLIT S, DE JONG PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 1997;81(2):154-62.

KUPPERMANN BD, THOMAS EL, DE SMET MD, GRILLONE LR. Vitrase for Vitreous Hemorrhage Study Groups. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrax) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:573-84

KVANTA A, ALGVERE PV, BERGLIN L, SEREGARD S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37(9):1929-34.

LAMOREAUX WJ, FITZGERALD ME, REINER A, HASTY KA, CHARLES ST. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res*, 1998;55(1):29-42.

LANG GE, HANDEL A. Results of laser coagulations of branch retinal vein occlusions. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1993; 203:180–188.

LEUNG DW, CACHIANES G, KUANG WJ, GOEDEL DV, FERRARA N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 1989;246 (4935):1306-9.

LOPEZ PF, SIPPY BD, LAMBERT HM, THACH AB, HINTON DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37(5):855-68.

MARTIN SC, BUTCHER A, MARTIN N, FARMER J, DOBSON PM, BARTLETT WA, JONES AF. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:774–6.

MELVIN D, RABENA BS, DANTE J. et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 2006; 27: 419-425

MILLER JW, ADAMIS AP, SHIMA DT, D'AMORE PA, MOULTON RS, O'REILLY MS. et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*, 1994;145(3):574-84.

MOROMIZATO Y, STECHSCHULTE S, MIYAMOTO K, MURATA T, TSUJIKAWA A, JOUSSEN AM, ADAMIS AP. CD18 and ICAM-1-dependent corneal neovascularization and inflammation after limbal injury. *Am J Pathol*, 2000;157(4):1277-81.

OHM J. Über die behandlung der netzhautablösung durch operative entleerung der subretinalen flüssigkeit und einspritzung von luft in den glaskörper. *Albrecht von Graefes. Arch Ophthalmol*, 1911;79:442–450

ORTH DH, PATZ A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol*, 1978;22:357-76.  
OZKIRIS A, EVEREKLIOGLU C, ERKILIC K. et al. Intravitreal triamcinolone acetone for treatment of persistent macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye*, 2006;20:13–17.

PENFOLD PL, GYORY JF, HUNYOR AB, BILLSON FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1995;23:293–298

PEYMAN GA, VASTINE DW, RAICHAND M. Experimental aspects and their clinical application. *Ophthalmology*, 1978;85:374–385;

POURNARAS CJ, TSACOPOULOS M, STROMMER K, GILODI N, LEUENBERGER PM. Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs

induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology*, 1987;94:1120-5.

RABINOWICZ IM, LITMANM S, MICHAELSON IC. Branch venous thrombosis – a pathological report. *Trans Ophthalmol. Soc UK*, 1969;88:191-210.

RATH EZ, FRANK RN, SHIN DH, KIM C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*, 1992;99:509-14.

ROSA AAM. Oclusão de ramo da veia central da retina. *Arq Bras Oftalmol*, 2003;66:897-900.

ROSEMAN RL, OLK RJ. Krypton red laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1987;94:1120-5.

ROSEN DA, MARSHALL J, KOHNER EM, HAMILTON AM, DOLLERY CT. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. II. Retinal blood flow studies. *Br J Ophthalmol*, 1979;63:388-92.

ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS. et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-31.

ROSENFELD PJ, FUNG AE, PULIAFITO CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2005;36:336–339.

ROSENGREN B. 300 cases operated upon for retinal detachment; method and results. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1952; 30:117–122.

RYCROFT B. Penicillin and the control of deep intraocular infection. *Br J Ophthalmol*, 1945;29:57–87.

SAKURAI E, ANAND A, AMBATI BK, VAN ROOIJEN N, AMBATI J. Macrophage depletion inhibits experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44(8):3578-85.

SANBORN GE, MAGARGAL LE. Characteristics of the hemispheric retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1984;91:1616–26.

SCHNEIDER J, FRENKEL SS. Treatment of late postoperative intraocular infections with intraocular injection of penicillin. *Arch Ophthalmol*, 1947;37:304–307

SENGER DR, CONNOLLY DT, VAN DE WATER L, FEDER J, DVORAK HF. Purification and NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res*, 1990;50(6):1774-8.

SENGER DR, GALLI SJ, DVORAK AM, PERRUZZI CA, HARVEY VS, DVORAK HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983;219(4587):983-5.

SENGER DR, GALLI SJ, DVORAK AM. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor (VPF) that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983;219:983–985.

SHILLING JS, KOHNER EM. New vessel formation in retinal branch vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 1976;60:810-5.



SHIMA DT, ADAMIS AP, FERRARA N, YEO KT, YEO TK, ALLENDE R. et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med*, 1995;1(2):182-93.

SPAIDE RF, LAUD K, FINE HF. et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 2006;26:383-90.

SPERDUTO RD, HILLER R, CHEW E, SEIGEL D, BLAIR N, BURTON TC, FARBER MD, GRAGOUDAS ES, HALLER J, SEDDON JM, YANNUZZI LA. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology*, 1998;105:765-71.

SPILSBURY K, GARRETT KL, SHEN WY, CONSTABLE IJ, RAKOCZY PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol*, 2000;157(1):135-44. Erratum in: *Am J Pathol*. 2000;157(4): 1413.

STORKEBAUM E, CARMELIET P. VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J Clin Invest*, 2004;113(1):14-8.

SWART J, REICHERT-THOEN JW, SUTTORP-SCHULTEN MS, VAN RENS GH, POLAK BC. Diabetes mellitus: a risk factor affecting visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 2003;13(7):648-52.

TIMMERMAN EA, DE LAVALETTE VW, VAN DEN BROM HJ. Axial length as a risk factor to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 1997;17:196-9.

TOLENTINO MJ, MCLEOD DS, TAOMOTO M, OTSUJI T, ADAMIS AP, LUTTY GA. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*, 2002;133(3):373-85.

TOLENTINO MJ, MILLER JW, GRAGOUDAS ES, JAKOBIEC FA, FLYNN E, CHATZISTEFANOU K. et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 1996;103(11):1820-8.

TSALOUMAS MD, KIRWAN J, VINALL H, O'LEARY MB, PRIOR P, KRITZINGER EE, DODSON PM. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye*, 2000;14:821-7.

USUI T, ISHIDA S, YAMASHIRO K, KAJI Y, POULAKI V, MOORE J. et al. VEGF165(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45(2):368-74.

VASTINE DW, PEYMAN GA, GUTH SB. Visual prognosis in bacterial endophthalmitis treated with intravitreal antibiotics. *Ophthalmic Surg*, 1979;10:76-83

VERDECCHIA P, PORCELLATI C, SCHILLACI G, BORGIONI C, CIUCCI A, BATTISTELLI M, GUERRIERI M, GATTESCHI C, ZAMPI I, SANTUCCI A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*, 1994;24:793-801.

VINOES SA, YOUSSEFI AI, LUNA JD. et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol*, 1997;12:99-109.

WALLOW IHL, DANIS RP, BINDLEY C, NEIDER M. Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1988;95:1371-9.

WEINBERG D, DODWELL DG, FERN SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol*, 1990;109: 298-302.

WONG TY, LARSEN EK, KLEIN R, MITCHELL P, COUPER DJ, KLEIN BE, HUBBARD LD, SISCOVICK DS, SHARRETT AR. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*, 2005;112:540-7.

YASUKAWA T, OGURA Y, TABATA Y. et al. Drug delivery systems for vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2004; 23:253-281.

ZHAO J, SASTRY SM, SPERDUTO RD, CHEW EY, REMALEY NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case- Control Study Group. *Ophthalmology*, 1993;100:423-8.

PÓS GRADUANDO: RENATO VIEIRA GOMES

Mestrado em Ciências Médicas (Linha de Pesquisa: Oftalmologia Retina e Vítreo)

1 – IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO:

ANÁLISE COMPARATIVA DA ACUIDADE VISUAL EM PACIENTES COM OCLUSÃO DE RAMO DE VEIA CENTRAL DA RETINA ANTES E APÓS TRATAMENTO COMBINADO DE BEVACIZUMABE INTRAVÍTREO COM FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

1.1 – Título:

1.2 – Área de Concentração (CNPq): Mestrado em Ciências Médicas  
(Linha de Pesquisa: Retina e Vítreo)

1.3 – Palavras – Chave: Avastin, bevacizumabe, oclusão de ramo de veia central da retina, intravítrea, edema macular, fotocoagulação a laser.

1.4 – Local de Realização do Projeto:

Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense.  
Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Projeto avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Aprovação CEP-EMESCAM 0046 – 2011

## IDENTIFICAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS / EQUIPE ENVOLVIDA

---

Renato Vieira Gomes

Pós-Graduando: Nível Mestrado em Ciências Médicas (Linha de Pesquisa: Retina e Vítreo)

Médico Assistente do Setor de Retina e Vítreo do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense; Professor da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Orientador: Prof. Dr. Raul Nunes Galvarro Vianna

Universidade Federal Fluminense – Hospital Universitário Antônio Pedro

Departamento de Oftalmologia – Setor de Retina e Vítreo

Professor Orientador do Mestrado em Ciências Médicas (Linha de Pesquisa: Retina e Vítreo), Universidade Federal Fluminense, Responsável pelo Setor de Retina e Vítreo do Hospital Universitário Antônio Pedro.

## INFRAESTRUTURA DISPONÍVEL PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO

---

Estrutura do Departamento de Retina e Vítreo – Setor de Oftalmologia

Hospital Universitário Antônio Pedro – Universidade Federal Fluminense.

Foram colocados à disposição dos pesquisadores equipamentos e equipe médica especializada para a realização de exames oftalmológicos, atendendo à demanda do município de Niterói e região adjacente através de referência terciária.

Estrutura do Departamento de Oftalmologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória que possui equipamentos para avaliação e diagnóstico de patologias oculares bem como capacidade para tratamento especializado.

### CONSIDERAÇÕES GERAIS:

Não existiram fontes geradoras de recursos. Os pesquisadores realizaram os exames por meio de subsídios próprios, responsabilizando-se pela conclusão do estudo.

## 9.0 TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

---

TABELA 1- Pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser, segundo idade e sexo. Página 25

TABELA 2 - Distribuição das características dos 26 casos de ORVCR tratados com injeção e laser. Página 25

TABELA 3 - Estatísticas descritivas do tempo de sintomas (em dias) até o diagnóstico de ORVCR. Página 26

TABELA 4 - Acuidade Visual inicial e após 3 meses, em pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser. Página 26

TABELA 5 - Acuidade Visual inicial e após 6 meses, em pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser. Página 27

TABELA 6 - Estatísticas descritivas do ETDRS e Ganho de Letras, segundo os tempos em pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser (n=26). Página 27

TABELA 7 - Impressão do paciente em relação a AV antes e 6 meses após o tratamento com intravítrea de bevacizumabe seguido de laser (n=26). Página 28

TABELA 8 - Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as variações no logMAR em relação a Idade do paciente e Tempo de sintomas no olho afetado com ORVCR submetidos ao tratamento. Página 28

GRÁFICO 1 - LogMAR, segundo os tempos do tratamento, em pacientes com ORVCR submetidos à injeção e laser. Página 29

GRÁFICO 2 - Variação (D) no logMAR (inicial - 6 meses) segundo o tempo de sintomas. Página 29

GRÁFICO 3 - Variação (D) no logMAR (inicial - 6 meses) segundo a idade. Página 30

FIGURA 1 - Angiografia confirmando ORVCR na arcada temporal inferior afetando área macular com sofrimento vascular. Página 31

FIGURA 2 - Angiografia com boa reabsorção da hemorragias retiniana, com boa perfusão capilar, sem sinais de extravasamento vascular ou neovasos. Página 32